

Hormona dirençli prostat kanseri hastalarında dozetaksel, estramustin fosfat ve karboplatin kombinasyonunun Faz-2 çalışması

Dr. Ahmet Tunçkiran¹, Dr. Murat Bozlu²

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği¹

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı²

Phase-II study of docetaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer

Nobuyuki Kikuno, Shinji Urakami, Shigeru Nakamura, Takeo Hiraoka, Taijyu Hyuga, Naoko Arichi, Kouji Wake, Masahiro Sumura, Tatsuaki Yoneda, Hirofumi Kishi, Kazushi Shigeno, Hiroaki Shiina, Mikio Igawa.

Department of Urology, Shimane University School of Medicine, Izumo, Japan.

European Urology 2007;51:1252-58.

ABSTRACT

Treatment management of hormone refractory prostate cancer remains a significant challenge to clinicians. Several managements about this incurable but treatable disease are planned, but no consensus has been reached on the treatment schedule. In the current study, the authors examined the effect of docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin in patients with hormone refractory prostate cancer. They found that combination therapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin has significant clinical activity with acceptable toxicity profile in hormone refractory prostate cancer patients.

Bu çalışmada hormona dirençli prostat kanserli hastalarda dozetaksel (DTX), estramustin fosfat (EMP) ve karboplatin (CBDCA) kombinasyon kemoterapisinin etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 40 hormona dirençli prostat kanserli hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara DTX/EMP/CBDCA (haftalık DTX 30 mg/m² iv., günlük EMP 10 mg/kg po., ve her 4 haftalık periyodun 1. günü CBDCA AUC=6) tedavisi verilerek, bu kombinasyonun etkinlik ve güvenirliliği değerlendirilmiştir. Tedaviye hastalık progresyonu veya ciddi toksisite gelişinceye kadar devam edilmiştir.

BULGULAR

Tüm hastalara ortalama 6 siklus uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi özellikleri ve klinik sonuçları sırasıyla tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir. Hastaların %95’inde prostat spesifik antijen seviyeleri %50’den daha fazla düşmüştür. Hastaların %84.6’ında kansere bağlı ağrı için

tedavi gereksinimi azalmıştır. Ölçülebilen lezyonların %66.7’sinde tedaviye kısmi cevap tespit edilmiştir. Kemik metastazları olan hastaların %8.3’ünde kısmi yanıt gözlenmiştir. Ortalama 11.4 aylık takipte progresyona kadar geçen ortalama süre 12 ay ve ortalama sağ kalım süresi 26.6 ay olarak tespit edilmiştir. Sıklıkla gözlenen toksisiteler %32.5 oranında grade 3 veya 4 anemi, %20 oranında lökopeni ve %17.5 oranında trombositopenidir. Gelişen tüm bu yan etkiler geçici olup, doz azaltılması ya da kemoterapötik ilaçların geçici olarak kesilmesiyle normale dönmüştür. Tedaviye bağlı ölüm gözlenmemiştir.

SONUÇLAR

DTX/EMP/CBDCA ile yapılan kombine kemoterapinin, hormona dirençli prostat kanserli hastalarda anlamlı klinik etkinliği ve kabul edilebilir düzeyde yan etki profili olduğu görülmüştür. Uygun hastalara bu tedavi verildiğinde genel sağ kalım sürelerinin uzamasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

YORUM

Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık olduğu kanserlerden biridir. Amerika Kanser Derneği 2006 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 235 bin yeni prostat kanserli hasta teşhis edilmiş ve bunların da yaklaşık 27 binden fazlasının metastatik hastalık nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (1). Metastatik prostat kanserlerinde temel olarak kullanılan tedavi yöntemi cerrahi ya da medikal kastrasyon olmasına rağmen; bu hastaların çoğunda 18-24 ay içerisinde hormona direnç gelişmektedir (2).

Başlangıçta “androjen bağımlı” tümörler, tıpkı normal prostat epiteli gibi androjen yokluğunda gerilerler. Cerrahi ya da medikal kastrasyona rağmen büyümesine devam eden tümör “androjen bağımsız” olarak adlandırılır (3). Bu tümörler değişik hormonal yaklaşımlara yanıt verebilir. Değişik hormonal yaklaşımlara cevap vermeyen tümör “hormona dirençli” olarak kabul edilir. İlk aşamada androjen baskıla-

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Yaş (yıl)	
Ortalama	73.0
Aralık	52–86
ECOG performans durumu (%)	
0	3 (32.5)
1	16 (40.0)
2	6 (15.0)
3	5 (12.5)
Gleason skoru	
Ortalama	8
Aralık	5–9
Tanı sırasında PSA (ng/ml)	
Ortalama	96.4
Aralık	0.8–6113.9
Başlangıç hormon tedavisi süresi (ay)	
Ortalama	19.7
Aralık	2.1–134.0
HRPC tanısından sonra PSA'nın iki katına çıkma zamanı (ay)	
Ortalama	0.85
Aralık	0.38–35
Başlangıç laboratuvar verileri	
Hemoglobin (g/dl)	
Ortalama	12.2
Aralık	8.9–13.5
PSA (ng/ml)	
Ortalama	71.3
Aralık	4.1–3584.1
Alkalen fosfataz (U/l)	
Ortalama	113
Aralık	97–387
LDH (U/l)	
Ortalama	182
Aralık	173–256
Ölçülebilir kemik dışı hastalık (%)	
Yok	23 (57.5)
Var	17 (42.5)
Lenf nodları	13
Akciğer	5
Karaciğer	3
Kemik hastalığı (%)	
Yok	4 (10.0)
Var	36 (90.0)
Prostat (%)	
Yok	1 (2.5)
Var	39 (97.5)
Negatif biopsi	7
Pozitif biopsi	32
Kansere bağlı ağrı (%)	
Yok	27 (67.5)
Var	13 (32.5)
Narkotik olmayan ilaç alanlar	5
Narkotik ilaç alanlar	8

yıcı tedaviler yapılan ve daha sonra ilerleyen prostat kanserlerinde en sık kullanılan yöntem antiandrojenlerin geri çekilmesidir. Bu aşamadan sonra ikincil hormonal tedaviler ve sitotoksik kemoterapiler yer almaktadır (4). Bu hastalara yapılan ek tedavi yaklaşımları radyoterapi, radyofarmasötik tedaviler, bisfosfonatlar, ağrı tedavileri ve semptomatik yaklaşımlardır. Yan etki profillerinin az olması ve kolay uygulanabilmeleri nedeniyle, kemoterapiden önce sıklıkla ikincil hormonal tedaviler uygulanmaktadır. İkincil hormonal tedavilerde bicalutamid, flutamid, adrenal steroidogenezi direkt inhibe eden ajanlar (ketokonazol, aminoglutetamid ve hidrokortizon) ve östrojenler (dietilstilbestrol) kullanılabilir.

Son zamanlara kadar hormona dirençli prostat kanserlerinde kullanılan tek veya kombine kemoterapilerin sağ kalım üzerine etkileri gösterilememiştir. DTX temelli yapılan iki faz 3 çalışmada (SWOG 9916 ve TAX 327) verilen tedavinin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi umut verici olmuştur (5, 6). Bu çalışmaların verileri ışığında, DTX ve prednizon kombinasyonuna hormona dirençli prostat kanserleri için FDA onayı verilmiştir.

DTX/EMP/CBDCA kombinasyonunun kullanıldığı bu faz 2 çalışmada progresyona kadar geçen ortalama süre 12 ay ve toplam sağ kalım süresi de 26.6 ay olarak bulunmuştur. Bu süreler, daha önce yapılan kombine kemoterapilerden daha uzun görünmektedir. Son zamanlarda hasta sağ kalımını belirlemede kullanılmaya başlanan nomogramlara göre; bu çalışmadaki toplam sağ kalım süreleri oldukça iyi görülmektedir (7). DTX ve EMP hücre içi mikrotübül sisteminin yapısını bozup hücre gelişimini inhibe ederek etki gösterirken, CBDCA antitümöral etkisini alkilleyici özelliğinden dolayı göstermektedir. Bunun yanında EMP' nin taksan grubu kemoterapötiklerle sinerjik etkisi vardır (8, 9). Bu bulgular aktif, sinerjik veya aditif kombinasyonların sağ kalıma olumlu etkilerini desteklemektedir (3).

Çalışma sırasında tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir. Görülen yan etkiler de genel hafif ve orta dereceli olarak kalmış, doz azaltılmasıyla da hastaların normale döndüğü tespit edilmiştir. Yan etki gelişen hastalarda ilaç dozları ortalama %82.3 ile %78'lere çekilmiş veya doz araları açılmıştır. Yan etki gelişen hastalarda da tedavi tamamlandığına göre; ilaç dozları azaltılan bu hastaların sonuçları baştan itibaren aynı dozu alan hastalarla karşılaştırılabilir ve ilaç dozlarının yeniden belirlenmesine ışık tutabilir. Bunun yanı sıra tolere edilebilen düzeydeki yan etkilerle dikkate değer bir ortalama sağ kalım süresi-

Tablo 2. Klinik sonuçlar

	Etkili Olanlar/ Toplam Hasta (%)
PSA'da azalma(%)	
50 veya daha fazla	38/40 (95.0)
75 veya daha fazla	37/40 (92.5)
90 veya daha fazla	27/40 (67.5)
Ölçülebilir kemik dışı hastalık	14/21 (66.7)
Lenf nodları	9/13 (69.2)
Karaciğer	3/5 (60.0)
Akciğer	2/3 (66.7)
Kemik hastalığı	3/36 (8.3)
Prostat biopsisi	27/32 (84.4)
Kanser ağrısı	11/13 (84.6)
Yanıt alınan tüm vakalar	31/40 (77.5)

nin sağlanması da bu kombinasyonun güvenilir ve etkin olabileceğini düşündürmektedir. Hormona duyarlı bir prostat kanserinin hormona dirençli hale gelmesinde nöroendokrin diferansiyasyonun rolü olduğu göz önüne alınırsa, nöroendokrin diferansiyasyonu olan tümörlere karşı etkinliği bilinen karboplatinin bu kemoterapi kombinasyonu içine dahil edilmesinin ne kadar isabetli olduğu da ortaya çıkmaktadır (10).

Hormona dirençli prostat kanserinde tedavi arayışları devam etmektedir. Son

yapılan 2 randomize faz 3 çalışma DTX kullanımının hem semptomlarda hem de yaşam beklentisinde anlamlı yararlar sağladığını göstermektedir. Sunulan bu faz 2 çalışmanın sonuçları da DTX/EMP/CBDCA kombinasyonunun düşük toksisiteyle klinik yararı olduğunu göstermektedir. Yazarların da belirttiği gibi bu faz 2 çalışma, başlangıç kemoterapi olarak DTX verilen fakat başarı sağlanamayan hastalara ikinci basamak kemoterapi olarak iyi bir seçenek gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
2. Isaacs JT. The biology of hormone-refractory prostate cancer: why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26:263-73.
3. Oh WK. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer* 2000; 88:3015-21.
4. Calabro F, Sternberg CN. Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2007; 51:17-26.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Maha HA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-20.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
7. Svatek R, Karakiewicz PI, Shulman M, et al. Pre-treatment nomogram for disease specific survival of patients with chemotherapy naive androgen independent prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49:666-74.
8. Speicher LA, Barone L, Tew KD. Combined antimicrotubule activity of estramustine and taxol in human prostatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992; 52:4433-40.
9. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3156-63.
10. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an update on recent developments. *Ann Oncol* 2001; 12:5135-40.